

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 109 号 氏名 王 旭陽
論文審査担当者 主査 村松 正道
副査 原田 憲一
市村 宏

学位請求論文

題 名 B 型肝炎ウイルス X 蛋白は肝細胞癌患者において、KDM5B の活性化を通して
肝幹細胞特性の維持に参与している
掲載雑誌名 World Journal of Gastroenterology 雑誌 第 23 巻第 18 号 3252
頁～3261 頁
平成 29 年 5 月掲載

B 型肝炎ウイルス X 蛋白質 (HBx) は B 型肝炎ウイルス (HBV) の構成蛋白の一つであり、ウイルスの複製、肝細胞の発癌、癌幹細胞性の維持に参与することが示唆されている。最近、ヒストン修飾蛋白である KDM5B が肺癌や膀胱癌など多くの癌腫で高発現し、発癌や増殖に関与し予後不良因子の一つであることが報告されている。また、KDM5B が幹細胞の維持に重要な役割を果たすことが報告されている。今回筆者らは、HBx と KDM5B の肝細胞癌における関係について検討を行った。139 例の肝癌症例の遺伝子発現データの解析から KDM5B は特に B 型肝炎を背景とした肝細胞癌組織で高発現し、HBV 構成蛋白の中で HBx により発現亢進していることが判明した。また、238 例の HBV を背景とした肝癌症例の遺伝子発現データの解析から KDM5B は幹細胞マーカーの発現と正の相関を示し、高発現症例は低発現症例と比較し予後不良であることが判明した。肝癌細胞株を用いた検討では、KDM5B が幹細胞マーカーの発現を誘導し、KDM5B の発現抑制により癌幹細胞性が抑制された。さらに、KDM5B 遺伝子の上流配列の検討および siRNA を用いた検討から、KDM5B は HBx により活性化される cMyc により発現が調整されていることが判明した。以上のことから HBx は癌幹細胞性を誘導することを通じて予後不良肝細胞癌に関与しており、KDM5B が中心的な役割を担っていると考えられた。

本研究は最近注目されている KDM5B 蛋白が HBx と関連し B 型肝炎を背景とした予後不良肝癌において重要な役割を担い、癌幹細胞性の維持に重要な役割を担っていることを示した。B 型肝炎では C 型肝炎と違い、ウイルスが直接発癌に関与していることが示唆されており、本研究の結果はその機序の解明に一助を担うものと思われる。KDM5B の発現抑制が幹細胞性、浸潤能を抑制することが示されており、より効率的に KDM5B を阻害することで B 型肝炎を背景とした予後不良肝癌の新たな治療法となる可能性が示されており、今後発展の期待できる論文と思われる。